



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

O impacto do estilo de vida ocidental no desenvolvimento de Cancro da Mama

Francisco Regel Vilas Boas da Silva

Junho'18



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

O impacto do estilo de vida ocidental no desenvolvimento de Cancro da Mama

Francisco Regel Vilas Boas da Silva

Orientado por:

Dra. Emília Vieira

Junho'18

Resumo

O cancro da mama é um dos cancros com maior prevalência a nível mundial e essa prevalência tem vindo a aumentar. Um diagnóstico precoce e um tratamento apropriado para cada caso são dois pontos de extrema importância no prognóstico da doença. No entanto, devido à sua grande prevalência, o estudo dos seus fatores de risco tem ganho grande importância, investindo-se numa prevenção primária eficaz e sustentada pela melhor evidência possível.

A influência da dieta e do estilo de vida adotado em diversas patologias oncológicas tem sido alvo de estudo, de modo a entender-se até que ponto é importante um controlo maior e mais restrito da alimentação e hábitos diários.

A alimentação e estilo de vida ocidentais, caracterizado por excessos alimentares, comportamentos de risco e vida sedentária estão relacionados com algumas patologias do mundo ocidental, como obesidade, diabetes, doença cardiovascular e doenças oncológicas, da qual faz parte o cancro da mama. Assim sendo, é importante perceber-se o que se pode mudar e alterar, de forma a prevenir estas doenças e diminuir a sua incidência.

Segundo os estudos realizados até ao momento, dietas ricas em gorduras saturadas, açúcar e carnes vermelhas e processadas demonstraram ter uma associação positiva com o cancro da mama, devendo assim ser evitadas. Por outro lado, alimentos como vegetais e frutas e alimentos ricos em ómega-3 e fibras demonstraram ter um efeito protetor em relação ao cancro da mama. Vários mecanismos foram estudados de modo a tentar explicar o mecanismo por detrás destas associações, sendo o controlo do peso um dos fatores mais importantes. Comportamentos de risco, como o consumo excessivo de álcool e fumar têm também um efeito nocivo.

Por último, a prática de exercício físico regular ajuda contra as doenças metabólicas do mundo ocidental, assim como na redução do risco de cancro da mama.

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers in the world and the prevalence is increasing worldwide. An early diagnosis and the best directed treatment to each case are two important aspects in the prognosis of the disease, but due to its high prevalence, studies about its risk factors have gained great importance, leading the medical community to invest in effective and sustained primary prevention, supported by the best evidence possible.

The influence of diet and lifestyle adopted in many cancer pathologies have been studied in order to understand the importance of a more controlled and restricted diet and daily habits. Western diet and lifestyle, characterized by overeating, risk behaviours and sedentary lifestyle are all related to some western pathologies, such as obesity, diabetes, cardiovascular disease and cancer, including breast cancer. In this way, it is important to understand what can be changed and altered in order to prevent these diseases and reduce their incidence.

According to studies, conducted so far, diets rich in saturated fats, sugar and processed and red meats have been shown to have a positive association with breast cancer and should be avoided. On the other hand, vegetables, fruits and foods rich in omega-3 and fibres have been shown to have a protective effect in relation to breast cancer. Several mechanisms have been studied to explain the origin of these associations, with weight control being one of the most important factors. Risk behaviours, such as excessive alcohol consumption and smoking have also a harmful effect, increasing the breast cancer risk.

Lastly, regular physical exercise helps against the metabolic diseases of the western world, having as well as protective effect in relation to breast cancer risk.

Palavras-Chave: breast cancer, diet, western lifestyle, obesity, risk factor.
cancro da mama, dieta, estilo de vida ocidental, obesidade, fator de risco.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”.

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Lista de Acrónimos	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	8
Mecanismos metabólicos	8
Fatores nutricionais no desenvolvimento do cancro.....	9
Ácidos gordos saturados.....	10
Ácidos gordos insaturados.....	11
MUFA's.....	11
PUFA's.....	12
Omega-3	12
Omega-6	13
Carboidratos	13
Açúcar refinado	13
Fibras	14
Carne processada e vermelha	14
Vegetais e fruta	15
Isoflavonas.....	16
Álcool.....	16
Chá verde e chá preto.....	17
Café	18
Tabaco	19
Atividade física.....	20
Conclusão.....	21
Agradecimentos	21
Bibliografia.....	22

Índice de Figuras

Figura 1. Breast Cancer risk factors.	7
--	---

Lista de Acrónimos

AA – ácido araquidónico

ALA – *alfa linolenic acid*

CM - cancro da mama

DHA – *docosahexaenoic acid*

EPA – *eicosanpentaenoic acid*

ER+ - *estrogen receptor positive*

ER- - *estrogen receptor negative*

HER2 + - *human epidermal growth factor positive*

HER2 - - *human epidermal growth factor negative*

IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*

IGF-IR – *type 1 insulin-like growth factor receptor*

IL-6 – interleucina 6

IMC – índice de massa corporal

LA – *linoleic acid*

MUFA – *monounsaturated fat acid*

PAH – *polycyclic aromatic hydrocarbon*

PGE2 – prostaglandina E2

PR + - *progesterone receptor positive*

PR - - *progesterone receptor negative*

PUFA – *polinsaturated fat acid*

SHBG – *sex hormone binding globulin*

TNF- α – *tumor necrosis factor*

Introdução

O cancro da mama, o tipo de cancro com maior prevalência nas mulheres (uma em cada oito mulheres desenvolve CM durante a sua vida [1]), está a aumentar a sua prevalência a nível mundial, concorrendo com as epidemias metabólicas ocidentais, como: a obesidade, a síndrome metabólica e a diabetes mellitus, partilhando fatores de risco Major com estas doenças [2].

Dada a elevada prevalência desta doença, muitos estudos têm sido desenvolvidos de modo a tentar compreender quais são os principais fatores de risco por detrás desta patologia, numa tentativa de, através da prevenção primária, diminuir a prevalência do CM. Existem já vários fatores de risco bem estudados e descritos:

Relative Risk	Factor
>4.0	Female
	Age (65+ vs. <65 yr, although risk increases across all ages until age 80)
	Certain inherited genetic mutations for breast cancer (BRCA1 and/or BRCA2)
	Two or more first-degree relatives with breast cancer diagnosed at an early age
	Personal history of breast cancer
	High breast tissue density
	Biopsy-confirmed atypical hyperplasia
2.1–4.0	One first-degree relative with breast cancer
	High-dose radiation to chest
	High bone density (postmenopausal)
1.1–2.0	
Factors that affect circulating hormones	Late age at first full-term pregnancy (>30 yr)
	Early menarche (<12 yr)
	Late menopause (>55 yr)
	No full-term pregnancies
	Never breast-fed a child
	Recent oral contraceptive use
	Recent and long-term use of HRT
Other factors	Obesity (postmenopausal)
	Personal history of endometrium, ovary, or colon cancer
	Alcohol consumption
	Height (tall)
	High socioeconomic status
	Jewish heritage
Adapted from Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. <i>Maturitas</i> . 2001;38(1):103–113; discussion 113–106.	

Fig.1 Breast Cancer risk factors

Para além destes fatores já estudados, alguns estudos começam a apresentar a dieta e o estilo de vida como fatores de risco para o desenvolvimento de CM, assim como fator de risco com bastante influência na recorrência do mesmo.

A prevalência de CM tem aumentado, particularmente em mulheres no período pós-menopausa, em áreas em que a incidência de CM era baixa, como o Japão, China e países da Europa do Sul e Leste [3], devido à globalização e ao aumento da influência ocidental nestas áreas. Este padrão epidemiológico, assim como de outras epidemias ocidentais, sugere que o CM esteja associado com um estilo de vida ocidental, apoiando assim uma alteração do estilo de vida e alimentação na prevenção do CM [2]. O estilo de vida ocidental é caracterizado por uma dieta composta por alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares, comportamentos de risco como abuso de álcool e tabaco e ainda sedentarismo.

Materiais e Métodos

Foram selecionados vários artigos, utilizando como base de dados a PubMed, entre 1978 e 2017, através das seguintes palavras-chave: breast cancer development, risk factors, diet, western diet, workout, lifestyle.

Inicialmente, a pesquisa não foi restrita e os artigos selecionados foram sobretudo relacionados com o CM, os seus mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco já estudados. Numa segunda fase, a pesquisa passou a incidir na dieta e a sua relação com o desenvolvimento de CM.

Uma vez que é um tema de difícil abordagem, foram incluídos meta análises, coortes, casos-controle e estudos observacionais.

Mecanismos metabólicos

São vários os processos que podem relacionar o desenvolvimento de CM com a dieta e estilo de vida, como a pro-oxidação e processos inflamatórios e carcinógenos. Estes processos interagem através da combinação da peroxidação de ácidos gordos, metabolismo do estrogénio e ainda depuração do ADN e formação de mutações [2].

Uma vida sedentária, excesso de peso e uma dieta rica em gorduras está associada com um aumento da resistência periférica à insulina, levando a um aumento dos níveis de insulina circulante. Por sua vez, a insulina estimula a síntese de androgénios no ovário e a expressão de recetores de fator de crescimento, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de CM. Indo ainda mais longe, a hiperinsulinémia, relacionada com a obesidade, inibe a secreção hepática de *sex hormone binding globulin (SHBG)*, que por sua vez, leva a um aumento do estradiol livre. Ambos os efeitos resultam num aumento do estradiol, testosterona [4] e IGF-1 (o aumento dos níveis de IGF-1 livre tem um efeito mitogénico e anti- apoptótico nas células [5]) circulantes, contribuindo para um aumento do risco de CM.

Nas mulheres pós-menopausa, este risco é acrescido. Nesta fase, há uma redistribuição da gordura para um padrão androgénico, com um aumento da adiposidade abdominal, diminuição da sensibilidade à insulina e alterações no metabolismo da glicose e lípidos, resultando assim num aumento de peso e obesidade [6]. Nesta fase, o estradiol é produzido no tecido adiposo, através da aromatização de androgénios neste tecido.

Havendo um aumento do tecido adiposo, há um aumento nos níveis de conversão de precursores de androgénios em estradiol através da atividade da aromatase e, deste modo, o aumento de peso está associada a um aumento do risco de desenvolver CM, nas mulheres pós-menopausa.

Por outro lado, a obesidade causa um estado inflamatório crónico no organismo, sendo este um fator de risco bem estabelecido para o CM [7]. A inflamação do tecido adiposo, caracterizada pela infiltração de macrófagos nos depósitos adiposos [8], induz a expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6, e prostagladina-E2 (PGE2) [7]. O TNF α e PGE2 demonstraram estimular a expressão de aromatase no tecido adiposo, especialmente em mulheres obesas pós-menopausa, levando a um aumento dos níveis de estradiol e deste modo, um aumento do risco de desenvolvimento de CM [9].

Fatores nutricionais no desenvolvimento de cancro

Como descrito, a obesidade leva a um aumento do risco de CM. Um dos maiores fatores que leva à obesidade é a dieta e o sedentarismo. O que nós comemos e bebemos,

especialmente a ingestão calórica em excesso, resulta num aumento de peso e se continuar a progredir, pode levar à obesidade. Além deste papel da alimentação no controlo do peso corporal, alguns constituintes dos alimentos são carcinogénicos para o ser humano e têm o potencial de modificar vários aspetos no processo da carcinogénese, sozinhos ou combinados com outros micronutrientes. Um importante especto neste processo de carcinogénese é a quantidade, timing e duração da exposição.

A ligação entre a dieta e o cancro é muito complexa porque, numa dieta típica, ingerimos mais de 25.000 constituintes dos alimentos e a quantidade de componentes bioactivos num determinado alimento pode variar muito [10]. Por esta razão, os estudos nesta área são muito complexos e difíceis de realizar, levando muitas vezes a erros e falsas suposições. Deste modo, não é possível atribuir determinado efeito a um determinado componente mas sim à combinação de influências de determinado alimento nos vários processos envolvidos na carcinogénese.

Ácidos gordos saturados

Os ácidos gordos saturados (vulgarmente designados por gorduras saturadas) são um tipo de gordura em que as cadeias de ácidos gordos têm ligações simples entre elas. Podemos encontrar este tipo de ácidos gordos em bastantes alimentos, como por exemplo, carnes vermelhas, carnes brancas com pele, manteiga, queijo e outros produtos derivados do leite.

Estudos revelaram uma associação positiva entre o consumo de alimentos ricos em ácidos gordos saturados e o CM, especialmente nos cancros da mama hormono-sensíveis [11]. De acordo com o estudo EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition), uma ingestão de gorduras saturadas tem uma associação positiva com o desenvolvimento de CM ER+ e PR+, mas não com ER- e PR-, em mulheres pós-menopausa. Neste estudo, não foi encontrada associação entre a ingestão de gorduras saturadas e cancro da mama HER2+ [11].

Os resultados deste grande estudo suportam a teoria de que os alimentos ricos em gorduras saturadas levam a um aumento do risco de desenvolvimento de CM. No entanto, estes resultados foram apenas observados em cancros hormono-dependentes, em mulheres pós-menopausa. Além deste estudo, existem mais alguns estudos que confirmam esta associação [12] [13] [14].

Além da sua participação no aumento de peso e possível obesidade, uma ingestão exagerada de gorduras saturadas leva a um aumento dos níveis de colesterol. Um estudo de 2014 revelou que o 27HC (um metabolito do colesterol), produzido pela enzima CYP27A1, que é expressa primariamente no fígado e macrófagos, tem também uma grande expressão nas células tumorais mamárias. Este metabolito atua como um agonista ER, estimulando assim o crescimento do tumor e a sua metastização em diversos modelos de cancro da mama testados (*in vitro*) [15], contribuindo assim para a progressão e gravidade da doença.

A *American Heart Association* recomenda uma dieta em que não se exceda os 5 a 6% de calorias ingeridas, provenientes de gorduras saturadas. Por exemplo, se um indivíduo necessitar de um aporte de 2000 calorias por dia, não deve ingerir mais do que 120 calorias provenientes de gorduras saturadas, o que equivale a 13 gramas de gorduras saturadas por dia. Esta limitação tem como objetivo diminuir o risco de doença cardiovascular, aplicando-se também a várias outras patologias como o CM.

Ácidos gordos insaturados

As gorduras insaturadas são ácidos gordos que têm pelo menos uma ligação dupla entre eles. As cadeias de ácidos gordos podem ser mono-insaturadas (MUFA), se tiverem uma ligação dupla, e poli-insaturadas (PUFA) se tiverem mais do que uma ligação dupla.

MUFA's

A grande maioria dos alimentos têm uma combinação de diferentes gorduras, mas há alguns que têm, na sua constituição, uma percentagem maior de MUFA's, como por exemplo: abacate, manteiga de amendoim, frutos secos, sementes, azeite, óleo de canola, óleo de sementes de sésamo e óleo de girassol.

Autores de 10 estudos coorte tentaram perceber a relação entre o consumo total de MUFA's na dieta e o risco de desenvolver CM [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26], mas os resultados foram inconclusivos: alguns observaram um aumento do risco de CM [16] [17] [18] [20] [21] [22], outros reportaram uma associação inversa entre o consumo e aumento do risco [19] [24] e os restantes, não conseguiram

demonstrar qualquer associação [23] [25] [26]. Deste modo, dada a falta de estudos e a divergência de resultados nos existentes, são necessários mais estudos de modo a estabelecer uma correta relação entre o consumo de MUFA's e o risco de vir a desenvolver CM.

PUFA's

Há dois grandes tipos de PUFA's: ômega-3 e ômega-6. Os ômega-3 são encontrados em peixes gordos, marisco, fígado, algas e em algumas sementes, como o linho. No entanto, os PUFA's são mais prevalentes na forma de ômega-6. Este encontra-se em pequenas quantidades, em alimentos como sementes, frutos secos, legumes e alguns produtos animais.

Na nossa dieta, os ômega-3 mais abundantes são os ALA (*ômega-3 alpha linolenic acid*) e os ômega-6 são os LA (*ômega-6 linoleic acid*), que encontramos em óleos vegetais. Os ômega-3 de cadeia longa, EPA (*Eicosapentaenoic acid*) e DHA (*docosahexaenoic acid*) são obtidos através de peixes gordos de água doce, como o salmão, enquanto que os ômega-6 de cadeia longa, AA (*Arachidonic acid*) são obtidos através de ovos, aves e carnes vermelhas [27] [28] [29].

Omega-3

Uma meta-análise de 2013, de dezasseis estudos coorte prospetivos, examinou a ingestão de ômega-3 de origem marinha e concluiu que uma grande ingestão de EPA e DHA na dieta pode reduzir o risco de CM [30].

Este efeito foi observado em mulheres pós-menopausa, mas não se pode concluir o mesmo para mulheres pré-menopausa, pois a amostra não era grande o suficiente para retirar conclusões [30].

Em três grandes estudos - o *Singapore Chinese Health Study* [31], o *Japanese Collaborative Cohort Study* [32] e o *Vitamins and Lifestyle Study* (VITAL), do estado de Washington [33] -observou-se uma redução significativa, de 31 a 50%, do risco de CM, associado a uma ingestão de PUFA's ômega-3. No estudo VITAL, o uso regular de suplementos de óleo de peixe [300mg EPA + DHA por cápsula) em mulheres com mais de 50 anos foi associado com uma redução de 32% do risco de CM [33] [34].

Omega-6

Um estudo comparou o rácio ómega-6/ómega-3, usando AA e EPA, e revelou que um aumento do ratio n-6: n-3 no plasma e no tecido adiposo, leva a uma resposta inflamatória, alteração da secreção de adiponectina e desenvolvimento de síndrome metabólico [34]. Outro estudo, de 2002, sugere que uma ingestão elevada de ácidos gordos ómega-6 está associada a um aumento do risco de CM, em mulheres pós-menopausa [36]. Mais estudos são necessários para confirmar esta associação, mas é possível que um aumento da ingestão de ómega-6 leve a um aumento do risco de CM, através de um aumento do peso corporal e respetivas consequências.

Carboidratos

Os carboidratos são encontrados numa grande variedade de alimentos, sendo o açúcar e amido os principais carboidratos na nossa dieta. O amido é abundante em batatas, milho, arroz e outros cereais. O açúcar aparece na nossa dieta principalmente na forma de sacarose (o vulgo açúcar de mesa), sendo adicionado a bebidas e muitos preparados como compotas, bolachas, biscoitos e bolos. A glicose e a frutose são naturais em muitos frutos e alguns vegetais.

Um estudo coorte prospetivo de 2008 mostrou que mulheres com um IMC > 25 têm um risco aumentado de CM, com um aumento da ingestão de carboidratos de rápida absorção [37]. A relação entre índice glicémico e carga glicémica, com a ocorrência de CM foi demonstrada em mulheres com um aumento do diâmetro abdominal, um melhor indicador de resistência à insulina do que o IMC [38]. Embora estudos mostrem esta associação entre índice glicémico e CM, um outro estudo demonstrou que um aumento da hemoglobina glicosilada (melhor marcador de aumento das concentrações de glicose no tempo) não estava relacionado com um aumento do risco de CM [39].

Açúcar refinado

Dietas ricas em açúcar contribuem para um aumento do risco de CM, através do aumento da produção de insulina, aumentando o stress oxidativo [40] e promovendo um aumento do peso, o que leva em alguns casos a obesidade [41]. Na síndrome metabólica, alimentos ricos em açúcar interferem com os níveis sanguíneos de glicose,

diretamente ou através da insulina ou outras hormonas [42], enquanto que bebidas ricas em açúcar adicionado têm um grande impacto no desenvolvimento de obesidade [43].

O açúcar refinado pode ainda levar a uma diminuição da idade da menarca (conhecido fator de risco para o desenvolvimento de CM) [45].

Fibras

Fibra pode ser encontrada numa grande variedade de alimentos, como legumes, aveia, centeio, bananas, brócolos, cenouras, frutos secos e sementes.

Uma meta-análise de 2016, baseada em 24 artigos, a partir de 47 estudos teve como objetivo, clarificar a relação entre a ingestão de fibras e o risco de CM. Esta meta-análise mostrou um efeito protetor entre a ingestão de fibras na dieta e o risco de CM e afirma que esse risco pode ser reduzido em 12%, através da ingestão de fibras na dieta. Acrescenta que um aumento de 10g por dia, no consumo de fibras, leva a uma redução de 4% no risco de CM [46].

Alguns estudos demonstraram uma redução na circulação de estrogénio e androstenediona, associado a um aumento do consumo de fibras [47] [48], (o que é útil na redução do risco de CM), e em alguns estudos experimentais em ratos, a fibra atrasou o crescimento de células tumorais mamárias, reduziu a angiogénese e a metastização [49]. Em adição, alimentos ricos em fibras são uma importante fonte de fito-estrogénios que podem modular a atividade dos recetores de estrogénio [50] [51], influenciando assim o risco de cancro hormono-dependentes, como é o caso do CM [52].

Carne processada e vermelha

Carne processada, como bacon, fiambre e salsichas, são curadas com nitrito que contém concentrações elevadas de compostos nitrosos e ferro heme nitroso, que são potencialmente cancerígenos. O nitrito aumenta o dano oxidativo do ADN, tendo um importante papel no processo carcinogénico [53]. Em 2015, a carne processada foi classificada como um carcinogénico de grupo I, carcinogénico para o ser humano, pela organização mundial de saúde e a carne vermelha foi classificada como um carcinogénico do grupo II, baseado em estudos epidemiológicos, mostrando uma relação com o cancro colo-rectal no ser humano [54].

Alguns estudos avaliaram a associação entre a ingestão carne vermelha e processada com o CM em mulheres pós-menopausa, mas os resultados não foram muito conclusivos, pois há demasiada heterogeneidade nos modelos dos estudos [55], uma vez que a ingestão de carne é acompanhada por uma ingestão elevada de fibras e gorduras, variantes que interferem no risco de CM.

Um grande estudo coorte prospectivo de 2015 com mulheres pós-menopausa, em que foi tida em consideração a ingestão de gordura total e fibras como co-variáveis observou a relação entre a ingestão de nitrito, proveniente da carne processada e ferro heme nitroso (presente na carne vermelha) com o risco de CM. Concluiu que a ingestão de carne vermelha está associada com CM estágio 3 e 4 e existe uma associação positiva entre a ingestão de carne processada e CM *in situ*, estágio 1 e 2, demonstrando ainda uma associação com estádios mais avançados [56].

Podemos assim concluir que o nitrito e o ferro heme nitroso presente nestes alimentos são os responsáveis pelo aumento do risco de CM [56].

A produção de compostos N-nitrosos endógenos, derivada da elevada ingestão de nitrito, é um possível mecanismo por detrás da associação entre a ingestão de carnes processadas e risco de CM [57] [58].

Outra explicação para esta associação pode ser devido aos esteroides presentes na carne. Hoje em dia, a indústria da carne usa hormonas para estimular o crescimento dos animais e esta prática pode ter um papel importante na etiologia do CM. Um estudo no Japão, onde o uso de hormonas exógenas na indústria da carne é pouco comum, testou carne importada dos EUA e descobriu que continha 600 vezes mais 17 β -estradiol (E2) e 10 vezes mais estrogénio (E1) do que a carne proveniente do Japão [59]. Uma elevada ingestão de carne rica em estrogénios pode facilitar a acumulação de estrogénio no organismo e deste modo, aumentar o risco de CM.

Vegetais e fruta

Muitos estudos foram desenvolvidos de modo a estabelecer uma relação entre o consumo de vegetais e o risco de CM. Com base nesses estudos, pode-se concluir que os vegetais têm um efeito protetor em relação ao CM, especialmente os vegetais crus e

os vegetais do tipo *allium* (como a cebola, alho e alho francês) [60] [61] [62] [63]. Outro estudo diz ainda que o risco de CM atribuído a um baixo consumo de vegetais e fruta é de 21% [64].

Embora não tenha sido encontrada uma associação consistente entre a ingestão total de fruta e CM, a elevada ingestão de determinadas frutas, como citrinos e da família *rosaceae*, demonstrou ter uma associação inversa com o CM [60].

Os vegetais e frutas são fonte de uma grande variedade de micronutrientes e outros compostos bioactivos, incluindo carotenoides, folato, vitamina C, D, E e B6, flavonoides e fibra. Estes compostos podem atuar contra o cancro através do seu efeito antioxidante, capacidade de fixação de radicais livres, efeito anti mutagénico e propriedades anti proliferativas, estimulação do sistema imunitário, assim como modulação da concentração de hormonas e o seu metabolismo [65].

Isoflavonas

Os isoflavonas são um tipo natural de isoflavonóides e uma das suas principais origens na dieta é a soja.

Uma meta-análise de 30 estudos tentou perceber a relação entre a soja e o CM. Este estudo concluiu que a ingestão de soja era inversamente proporcional ao risco de CM. Quando estratificados os estudos por região, os 17 estudos desenvolvidos em países asiáticos demonstraram um efeito protetor da soja, em mulheres pré-menopausa, enquanto que os 13 estudos desenvolvidos em países ocidentais não obtiveram uma associação estatisticamente significativa [66]. Esta diferença pode estar associada à duração e concentração da exposição à soja, uma vez que na Ásia, o uso de soja é muito superior aos países ocidentais, sendo então a duração à exposição bastante superior.

A mesma meta-análise demonstrou, nas mulheres pós-menopausa, que uma grande ingestão de soja, contrariamente a uma pequena ingestão, pode diminuir o risco de CM em 25% [66].

Álcool

O álcool é um dos componentes da dieta mais bem estudados no que diz respeito à sua relação com o CM, com vários estudos a sugerir que o risco de CM aumenta quase

50% em mulheres que abusam do álcool, comparando com mulheres que não bebem álcool [67] [68].

Um estudo prospetivo, com uma amostra de 105 986 mulheres que participaram no *Nurses' Health Study*, seguiu estas mulheres de 1989 a 2008 (28 anos), observando uma relação entre o consumo de álcool e o risco de CM, mesmo em pequenos consumos [69]. Foi demonstrado que mesmo o consumo de pequenas quantidades, de 5 a 9.9 g por dia (3 – 6 copos de vinho por semana) pode estar associado com um aumento significativo do risco. Neste estudo, a principal variante medida foi o efeito cumulativo do consumo de álcool por longos períodos de tempo, sendo que o consumo de álcool numa idade mais precoce ou avançada na vida não tem influência no risco de CM. Foi ainda observado um aumento de 10% no risco de com a ingestão de 10g de álcool por dia [69].

O mecanismo por detrás desta associação não está bem explicado ainda, mas alguns estudos sugerem que o álcool influencia a circulação de estrogénios, tendo assim uma maior associação com CM [70].

Outra via possível é através do aumento do risco de lesão do ADN, através de espécies reativas de oxigénio e acetaldeído. As espécies reativas de oxigénio, provenientes do metabolismo do etanol, podem estar envolvidas na carcinogénese do tecido mamário, através de lesão do ADN [71].

Chá verde e preto

Aproximadamente 20% do consumo de chá é sob a forma de chá verde, muito popular no Japão e em algumas zonas da China, enquanto que 80% do consumo de chá na Europa e Estados Unidos é sob a forma de chá preto, embora o consumo de chá verde no ocidente ter vindo a aumentar ao longo dos últimos anos.

Uma meta-análise, de 2006, avaliou a associação entre o consumo de chá verde [72] [73] [74] [75] e chá preto com o risco de CM [72] [73] [74] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84], baseada em estudos epidemiológicos. Os resultados indicam que o consumo de chá verde tem um efeito protetor em relação ao CM, mas o mesmo não se

verificou com o chá preto, mas o número de estudos sobre este tópico é muito pequeno para conseguir tirar qualquer conclusão [85].

De uma maneira geral, os estudos sobre o chá verde não são muito heterogêneos nos seus resultados protetores [72] [73] [74], mas o mesmo não acontece no que diz respeito ao chá preto, em que os resultados não são consistentes e alguns estudos dizem mesmo que há um risco aumentado de CM [72] [73] [76] [77] [78]. O mecanismo que leva a estes resultados não é bem conhecido. Em alguns estudos experimentais com células do tecido mamário, o EGCG, a principal catequina presente no chá verde, mostrou um efeito supressor sobre a viabilidade das células tumorais e indução da apoptose, através de regulação da telomerase [86], e ainda uma inibição da angiogénese, através da redução da expressão de fatores de crescimento no endotélio vascular [87]. No caso do chá preto, não existem estudos sobre o seu mecanismo de ação mas observou-se um aumento dos níveis de estrogénios em circulação em mulheres que bebem chá preto regularmente [88]. Embora tenha um aparente efeito protetor, a prática clínica diz-nos que o chá verde tem que ser manejado com especial cuidado, uma vez que depois de instalada a doença, pode trazer complicações a nível do pós-operatório, no que diz respeito ao controle de hemorragias.

Café

Alguns estudos epidemiológicos tentaram demonstrar a relação do café com o CM, mas não foram conclusivos. Bastantes estudos caso-controle sugerem uma relação inversa entre o consumo exagerado de café (5 chávenas por dia) e CM ER-, em mulheres pós-menopausa [89] [90] e mulheres pré menopausa [91]. Mesmo assim, grande parte dos estudos coorte não conseguiram demonstrar qualquer associação entre o consumo de café e o risco de CM [92] [93] [94] [95] [96] [97].

Num grande estudo coorte sueco, com uma amostra de 1090 mulheres, com idades compreendidas entre os 24 e os 99 anos, diagnosticadas com CM invasivo entre outubro de 2002 e dezembro de 2012, demonstrou-se uma associação entre o consumo de café e o tamanho do tumor. Neste estudo, foi ainda demonstrado, *in vitro*, que a cafeína atenua o crescimento de células tumorais, em cancros ER+ e ainda ER-, através

da modulação dos recetores de estrogénio e níveis de IGF-IR. Foi demonstrado também que mulheres tratadas com tamoxifeno, com cancros ER+, que bebiam 2 ou mais chávenas de café por dia tinham uma redução significativa na recorrência de CM, comparado com mulheres com uma baixa ingestão de café [98].

São necessários mais estudos para comprovar qualquer associação do café com o risco de CM, mas de acordo com os mais estudos mais recentes, é possível que o café atue como um fator protetor no CM.

Tabaco

O fumo do tabaco é um dos carcinogénicos mais bem estudados, causando uma grande variedade de doenças, como cancro do pulmão, bexiga, língua, leucemia mieloide aguda, doença cardiovascular e mais [99].

No estudo coorte EPIC foi demonstrado que existe um aumento do risco de CM relacionado com fumar, não apenas em fumadores ativos mas também passivos. Este aumento é mais evidente em mulheres que fumaram entre a menarca e a primeira gravidez, sendo o período e duração da exposição um fator importante. Foi observado que mulheres expostas a fumo do tabaco de forma passiva têm um aumento do risco de CM semelhante aos fumadores ativos [100].

Os resultados obtidos no estudo EPIC, em que as mulheres que começaram a fumar antes da primeira gravidez têm um risco aumentado, foi demonstrado em mais estudos, que obtiveram o mesmo resultado em mulheres que começaram a fumar numa fase precoce da sua vida [101] [102] [103] [104] [105].

Estes resultados podem ser explicados pelo efeito direto ou indireto dos carcinogénicos que constituem o fumo do tabaco no tecido mamário. Alguns estudos mostraram que o tecido mamário, *in vivo* e *in vitro*, passa por uma transformação neoplásica quando exposto a determinados carcinogénicos do fumo do tabaco, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), aminas aromáticas e N-nitrosaminas [108] [109].

Alguns componentes do fumo do tabaco, como o PAH pode ainda interferir com o metabolismo de estrogénio e induzir a formação de metabolitos do estrogénio genotóxicos [110].

Uma descoberta interessante deste estudo é que existe uma diminuição do risco após a menopausa, que foi também observado em mais estudos [106] [107].

Isto pode ser explicado por um possível efeito anti estrogénico do fumo do tabaco, protegendo contra o CM, através de alterações na metabolização hepática do estrogénio [111] [112], ou inibindo a aromatização dos androgénios em estrogénio, no tecido adiposo [111] [112] [113] [114]. Este efeito protetor parece ser mais evidente quando os níveis de estrogénio no organismo baixam, que é o que acontece na menopausa, tendo sido demonstrado em alguns estudos [107] [115]. Esta hipótese pode explicar a diminuição de casos de CM, em mulheres fumadoras pós-menopausa.

Atividade física

O aumento da atividade física tem vindo a ser considerado como um meio de prevenção primário do cancro da mama, reportado em alguns estudos sobre este tema. Um dos principais benefícios do exercício físico regular é um melhor controlo do peso, um dos principais fatores de risco do CM.

Mulheres que praticam exercício físico com regularidade mostraram ter uma redução no risco do CM [116] [117] [118] [119]. A intensidade do exercício e o número de exercícios necessários para reduzir o risco é desconhecido, mas alguns estudos sugerem que atividade física intensiva é necessária de modo a reduzir o risco [116] [120]. Em mulheres pós-menopausa, os estudos são mais heterogéneos, mas existem alguns estudos coorte que demonstraram também uma redução do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopausa [121] [122].

Alguns mecanismos podem explicar esta associação entre a diminuição do risco de CM e o aumento da atividade física. Nas mulheres pós-menopausa, o mecanismo mais provável é a redução da gordura corporal, levando a uma diminuição na produção de estrogénios através da aromatização de androgénios no tecido adiposo [117] [123]. A atividade física aumenta ainda os níveis de SHBG [124] e redução da quantidade de

estrogénio livre. Outro mecanismo possível é através da redução dos níveis de insulina e de fatores de crescimento [117] [125]. A atividade física intensa numa idade jovem atrasa também o início dos ciclos ovulatórios regulares, atrasando assim a menarca [126] [127] [128] [129], e ainda, a atividade física durante a fase reprodutiva da vida reduz os níveis de hormonas ováricas circulantes e a frequência dos ciclos menstruais [130] [131].

Conclusão

Podemos assim concluir que o estilo de vida ocidental tem impacto na incidência de CM. No que diz respeito à dieta, dietas ricas em gorduras saturadas, açúcar e carne vermelha e processada, alimentos que estão na base da alimentação ocidental, aumenta o risco de CM e, deste modo, devia ser evitado. A adoção de uma dieta baseada em vegetais e frutas é a melhor opção para se manter um bom controlo do peso corporal e diminuir o risco de CM. Comportamentos de risco, como beber álcool em excesso e fumar têm um efeito negativo na incidência de CM e na saúde em geral, devendo por isso ser evitados. Por último, a prática de exercício físico regular ajuda contra as doenças metabólicas do mundo ocidental, assim como reduz o risco CM.

Em resumo, a adoção de um estilo de vida mais saudável e uma dieta equilibrada podem ser a chave para reduzir a prevalência desta doença, tão comum nos nossos dias.

Agradecimentos

Aos meus pais, por terem tornado este sonho possível e que me acompanharam sempre ao longo deste percurso.

Aos meus irmãos, que estiveram sempre presentes quando precisei e que me apoiaram sempre.

Ao Emanuel, por todo o apoio, motivação que me deu e por ter acreditado sempre em mim.

Aos meus amigos, presentes nos bons e maus momentos, dando-me sempre força para continuar.

À Tuna Académica de Lisboa, que me acompanhou desde o início deste percurso.

À Dra. Emília Vieira agradeço a oportunidade de escrever o presente trabalho, assim como toda a ajuda, disponibilidade e incentivo que sempre me deu.

Bibliografia

- [1] Peter F. Lawrence, Essentials of General Surgery, 5th edition. 2013
- [2] Shapira, N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. 2017. Eur J Cancer Prev 26(5):385-395.
- [3] World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
- [4] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. CEBP 2002;11(12):1531–43.
- [5] Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. Endocrinology 2011;152(7):2546–51.
- [6] Boonyaratanakornkit, V., and P. Pateetin. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. Biomed Res Int 2015;140196.
- [7] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, “Immunity, Inflammation, and Cancer,” Cell, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, 2010.
- [8] C. K. Glass and J. M. Olefsky, “Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance,” Cell Metabolism, vol. 15, no. 5, pp. 635–645, 2012.
- [9] K. Subbaramaiah, P. G. Morris, X. K. Zhou et al., “Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women,” Cancer Discovery, vol. 2, no. 4, pp. 356–365, 2012.
- [10] Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1990;797:1-204.
- [11] Sieri, Sabina, et al. 2014. Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 106(5).
- [12] Kushi LH, Potter JD, Bostick RM, et al. Dietary fat and risk of breast cancer according to hormone receptor status
- [13] Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(14):1079–1085
- [14] Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women’s Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst. 2006;98(24):1767–1776

- [15] McDonnell DP, Park S, Goulet MT, Jasper J, Wardell SE, Chang CY, et al. (2014b). Obesity, cholesterol metabolism, and breast cancer pathogenesis. *Cancer Res* 74:4976–4982.
- [16] Wirfält E, Mattisson I, Gullberg B, Johansson U, Olsson H, et al. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of ω 6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes & Control*. 2002; 13:883– 893. [PubMed: 12588084]
- [17] Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, et al. Dietary Fat and Postmenopausal Invasive Breast Cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99:451–462.
- [18] Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. A Cohort Study of Fat Intake and Risk of Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991; 83:336–340. [PubMed: 1995917]
- [19] Löf M, Sandin S, Lagiou P, Hilakivi-Clarke L, Trichopoulos D, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. *British Journal of Cancer*. 2007; 97:1570– 1576. [PubMed: 17940510]
- [20] Gaard M, Tretli S, Løken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer a prospective study of 25,892 Norwegian women. *International Journal of Cancer*. 1995; 63:13–17.
- [21] Freedman LS, Potischman N, Kipnis V, Midthune D, Schatzkin A, et al. A comparison of two dietary instruments for evaluating the fat-breast cancer relationship. *Int J Epidemiol*. 2006; 35:1011–21. [PubMed: 16672309]
- [22] Knekt P, Albanes D, Seppänen R, Aromaa A, Järvinen R, et al. Dietary Fat and Risk of Breast Cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990; 52:903–908. [PubMed: 2239766]
- [23] Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. Association of Dietary Intake of Fat and Fatty Acids With Risk of Breast Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1999; 281:914–920. [PubMed: 10078488]
- [24] Wolk A, Bergström R, Hunter D, Willett W, Ljung H, et al. A Prospective Study of Association of Monounsaturated Fat and Other Types of Fat With Risk of Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158:41–45. [PubMed: 9437377]
- [25] Van den Brandt. A Prospective Cohort Study on Dietary Fat and the Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Research*. 1993; 53:75–82. [PubMed: 8416752]
- [26] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2001; 92:767–774.
- [27] Russo GL. Dietary n -6 and n -3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol*. 2009;77:937–46
- [28] Brenna JT, Salem Jr N, Sinclair AJ, Cunnane SC. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL, α -linolenic acid supplementation and conversion to n -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80:85–91.
- [29] Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:645–62.
- [30] Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n -3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:f3706

- [31] Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*. 2003;89:1686–92.
- [32] Wakai K, Tamakoshi K, Date C, Fukui M, Suzuki S, Lin Y, et al. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*. 2005;96:590–9
- [33] Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1696–708.
- [34] Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:99–104
- [35] Caspar-Bauguil S, Fioroni A, Galinier A, Allenbach S, Pujol MC, Salvayre R, et al. (2012). Pro-inflammatory phospholipid arachidonic acid/eicosapentaenoic acid ratio of dysmetabolic severely obese women. *Obes Surg* 22:935–944
- [36] Wirfalt E, Mattisson I, Gullberg B, Johansson U, Olsson H, Berglund G (2002). Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of omega6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control* 13:883–893.
- [37] Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I (2008). Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr* 87:1384–1391.
- [38] Racette SB, Evans EM, Weiss EP, Hagberg JM, Holloszy JO. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50–95 year olds. *Diabetes Care* 2006;29:673–8.
- [39] Lin J, Ridker PM, Rifai N, et al. A prospective study of hemoglobin A1c concentrations and risk of breast cancer in women. *Cancer Res* 2006; 66:2869–75
- [40] Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, et al. Meal-induced oxidative stress and low density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999;48(12):1503–8
- [41] Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugarsweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013;14(8):606–19
- [42] Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulinlike growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(1): 11–24.
- [43] Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugarsweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013;14(8):606–19.
- [44] Carwile JL, Willett WC, Spiegelman D, Hertzmark E, Rich-Edwards J, Frazier AL, et al. (2015). Sugar-sweetened beverage consumption and age at menarche in a prospective study of US girls. *Hum Reprod* 30:675–683.
- [45] Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, Tan L, Gagea M, Cohen L, et al. (2016). A sucrose-enriched diet promotes tumorigenesis in mammary gland in part through the 12-lipoxygenase pathway. *Cancer Res* 76:24–29.
- [46] Sumei Chen, Yuanyuan Chen, Shenglin Ma, Ruzhen Zheng, Pengjun Zhao, Lidian Zhang, Yuehua Liu, Qingqing Yu, Qinghua Deng, Ke Zhang, Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies, 2016.

- [47] Monroe KR, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN, Stanczyk FZ, Adlercreutz H, et al. Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: the Multiethnic Cohort Study. *Nutr Cancer* 2007;58(2):127–35.
- [48] Maskarinec G, Morimoto Y, Takata Y, Murphy SP, Stanczyk FZ. Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women. *Public Health Nutr* 2006;9(7):875–81.
- [49] Nangia-Makker P, Hogan V, Honjo Y, Baccarini S, Tait L, Bresalier R, et al. Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(24):1854–62.
- [50] Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 2004;80(1):14–25.
- [51] Penttinen P, Jaehrling J, Damdimopoulos AE, Inzunza J, Lemmen JG, van der Saag P, et al. Diet-derived polyphenol metabolite enterolactone is a tissuespecific estrogen receptor activator. *Endocrinology* 2007;148(10):4875–86.
- [52] Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83(1–5):113–8.
- [53] Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, Barrow TM, Lecommandeur E, Azqueta A, et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis* 2009;30(8):1402–7.
- [54] Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE* 2011;6(6):e20456.
- [55] Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, et al. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev* 2010;23:349–65.
- [56] Maki Inoue-Choi, Rashmi Sinha, Gretchen L. Gierach, Mary H. Ward. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study 2015
- [57] Zhou L, Anwar MM, Zahid M, et al. Urinary excretion of N-nitroso compounds in rats fed sodium nitrite and/or hot dogs. *Chem Res Toxicol* 2014;27:1669–74.
- [58] Kallianpur AR, Lee SA, Gao YT, et al. Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:123–32.
- [59] Ward MH, Cross AJ, Divan H, et al. Processed meat intake, CYP2A6 activity and risk of colorectal adenoma. *Carcinogenesis* 2007;28:1210–16.
- [60] Bao PP, Shu XO, Zheng Y, Cai H, Ruan ZX, Gu K, et al. (2012). Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status. *Nutr Cancer* 64:806–819.
- [61] Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999;35:111-9.
- [62] 3. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, et al. 300 Ali Pourzand, et al. <http://ejbc.kr> <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2016.19.3.292> al. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995;63:785-9
- [63] Adzersen KH, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. *Nutr Cancer* 2003;46:131-7

- [64] La Vecchia C, Altieri A & Tavani A (2001) Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr* 40, 261–267
- [65] Steinmetz KA & Potter JD (1991) Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 2, 427–442
- [66] Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. (2014). Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 9:e89288.
- [67] Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;**87**:1234–45.
- [68] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;**279**:535–40.
- [69] Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;**306**:1884–90.
- [70] Suzuki R, Orsini N, Mignone L, et al. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2008;**122**:1832–41.
- [71] Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 2005;**35**:213–25.
- [72] Key,T.J., Sharp,G.B., Appleby,P.N., Beral,V., Goodman,M.T., Soda,M. and Mabuchi,K. (1999) Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br. J. Cancer*, 81, 1248–1256.
- [73] Suzuki,Y., Tsubono,Y., Nakaya,N., Koizumi,Y. and Tsuji,I. (2004) Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br. J. Cancer*, 90,1361–1363.
- [74] Wu,A.H., Yu,M.C., Tseng,C.C., Hankin,J. and Pike,M.C. (2003) Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int. J. Cancer*, 106, 574-579.
- [75] La Vecchia,C., Negri,E., Franceschi,S., D'Avanzo,B. and Boyle,P. (1992) Tea consumption and cancer risk. *Nutr. Cancer*, 17, 27 –31.
- [76] Goldbohm,R.A., Hertog,M.G., Brants,H.A., van Poppel,G. and van den Brandt,P.A. (1996) Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J. Natl Cancer Inst*, 88, 93–100.
- [77] Michels,K.B., Holmberg,L., Bergkvist,L. and Wolk,A. (2002) Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Ann. Epidemiol*, 12, 21–26.
- [78] Zheng,W., Doyle,T.J., Kushi,L.H., Sellers,T.A., Hong,C.P. and Folsom,A.R. (1996) Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol*, 144,175–182.
- [79] Ewertz,M. and Gill,C. (1990) Dietary factors and breast-cancer risk in Denmark. *Int. J. Cancer*, 46, 779–784.
- [80] Lubin,F., Ron,E., Wax,Y. and Modan,B. (1985) Coffee and methylxanthines and breast cancer: a case–control study. *J. Natl Cancer Inst*, 74, 569–573.

- [81] McLaughlin,C.C., Mahoney,M.C., Nasca,P.C., Metzger,B.B., Baptiste,M.S. and Field,N.A. (1992) Breast cancer and methylxanthine consumption. *Cancer Causes Control*, 3, 175–178.
- [82] Rosenberg,L., Miller,D.R., Helmrich,S.P., Kaufman,D.W., Schottenfeld,D., Stolley,P.D. and Shapiro,S. (1985) Breast cancer and the consumption of coffee. *Am. J. Epidemiol*, 122, 391–399.
- [83] Rosenberg,L., Miller,D.R., Helmrich,S.P., Kaufman,D.W., Schottenfeld,D., Stolley,P.D. and Shapiro,S. (1985) Breast cancer and the consumption of coffee. *Am. J. Epidemiol*, 122, 391–399.
- [84] Tavani,A., Pregnotato,A., La Vecchia,C., Favero,A. and Franceschi,S. (1998) Coffee consumption and the risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 7, 77–82.
- [85] Sun, C. L., et al.2006 Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis* 27(7):1310-5.
- [86] Mittal,A., Pate,M., Wylie,R., Tollefsbol,T. and Katiyar,S. (2004) EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *Int. J. Oncol*, 24, 703–710.
- [87] Sartippour,M.R., Shao,Z.M., Heber,D., Beatty,P., Zhang,L., Liu,C., Ellis,L., Liu,W., Go,V.L. and Brooks,M.N. (2002) Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *J. Nutr*, 132, 2307–2311
- [88] Wu,A.H., Arakawa,K., Stanczyk,F.Z., Van Den Berg,D., Koh,W.-P. and Yu,M.C. (2005) Tea and circulating estrogen levels in postmenopausal women in Singapore. *Carcinogenesis*, 26, 976–980.
- [89] Lowcock EC, Cotterchio M, Anderson LN, et al. High coffee intake, but not caffeine, is associated with reduced estrogen receptor negative and postmenopausal breast cancer risk with no effect modification by CYP1A2 genotype. *Nutr Cancer* 2013;65:398–409
- [90] Li J, Seibold P, Chang-Claude J, et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13: R49.
- [91] Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, et al. Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer. *J Nutr* 2006;136:166–71
- [92] Bhoo Pathy N, Peeters P, van Gils C, et al. Coffee and tea intake and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:461–7.
- [93] Ganmaa D, Willett WC, Li TY, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008;122:2071–6
- [94] Ishitani K, Lin J, Manson JE, et al. Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women. *Arch Intern Med* 2008;168:2022–31.
- [95] Fagherazzi G, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, et al. No association between coffee, tea or caffeine consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Public Health Nutr* 2011;14:1315–20.
- [96] Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, et al. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1533–44
- [97] Boggs DA, Palmer JR, Stampfer MJ, et al. Tea and coffee intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women’s Health Study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1941–8.
- [98] Ann H. Rosendahl , Claire M. Perks , Li Zeng , Andrea Markkula , Maria Simonsson , Carsten Rose , Christian Ingvar, Jeff M.P. Holly, and Helena Jernstrom, et al. Caffeine and Caffeic Acid Inhibit Growth

and Modify Estrogen Receptor and Insulin-like Growth Factor I Receptor Levels in Human Breast Cancer 2015

[99] WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. 2011

[100] Dossus, L., et al. 2014 Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 134(8):1871-88.

[101] Olson JE, Vachon CM, Vierkant RA, et al. Prepregnancy exposure to cigarette smoking and subsequent risk of postmenopausal breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1423-8.

[102] Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, Engeland A, Maskarinec G, Selmer R, Gram IT. Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control*. 2013; 24:1347-56

[103] Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005;117:619-28.

[104] Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:29-37.

[105] Marcus PM, Newman B, Millikan RC, et al. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:271-8.

[106] Xue F, Willett WC, Rosner BA, et al. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:125-33

[107] Band PR, Le ND, Fang R, et al. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360:1044-9

[108] . Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(10 Part 1):953-71.

[109] Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:145-56

[110] Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, et al. Estrogens as endogenous genotoxic agents—DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; (27):75-93.

[111] Baron JA, La VC, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:502-1

[112] Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152:491-9

[113] Kadohama N, Shintani K, Osawa Y. Tobacco alkaloid derivatives as inhibitors of breast cancer aromatase. *Cancer Lett* 1993;75:175-82.

[114] Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11:104-9

[115] Manjer J, Johansson R, Lenner P. Smoking is associated with postmenopausal breast cancer in women with high levels of estrogens. *Int J Cancer* 2004;112:324-8.

[116] Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2001;10:287-301.

- [117] McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control*.1998;9:487-509.
- [118] Vainio H, Bianchini F.and the International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. *Weight Control and Physical Activity*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*; vol 6.
- [119] Byers T, Nestle M, McTiernan A. et al. and the American Cancer Society 2001 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with health food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*.2002;52:92-119.
- [120] McTiernan A, Stanford JL, Weiss NS, Daling JR, Voigt LF. Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology*.1996;7:598-604.
- [121] Dorgan JF, Brown C, Barrett M. et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*.1994;139:662-669.
- [122] Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology*.2000;11:292-296.
- [123] Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*.1987;45:277-282.
- [124] Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control*.2001;12:47-59.
- [125] Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*.2001;33(6 suppl):S438-S445.
- [126] Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE, Wagner WWJr. Secondary amenorrhoea in athletes, *Lancet*, 1978, vol. 2 (pg. 1145-6)
- [127] Frisch RE, Wyshak G, Vincent L. Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers, *N Engl J Med*, 1980, vol. 303 (pg. 17-9)
- [128] Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age at onset of training., *JAMA*, 1981, vol. 246 (pg. 1559-63)
- [129] Russell JB, Mitchell D, Musey PI, Collins DC. The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes: hormonal and physical characteristics, *Obstet Gynecol*, 1984, vol. 63 (pg. 452-6)
- [130] Broocks A, Pirke KM, Schweiger U, Tuschl RJ, Laessle RG, Strowitzki T, et al. Cyclic ovarian function in recreational athletes, *J Appl Physiol*, 1990, vol. 68 (pg. 2083-6)
- [131] Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, Von Mering G, Turnbull BA, McArthur JW. Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women, *N Engl J Med*, 1985, vol. 312 (pg. 1349-53)